

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica



DOENÇAS RARAS - ASPECTOS REGULATÓRIOS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Breno Cantuara Marcolino

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora:
Prof.^a Dra. Cristina Northfleet
de Albuquerque

SÃO PAULO
2022

SUMÁRIO

	Pág.
AGRADECIMENTOS.....	03
LISTA DE ABREVIATURAS.....	04
LISTA DE TABELAS.....	05
LISTA DE FIGURAS.....	05
RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	07
1. INTRODUÇÃO	08
2. OBJETIVOS	09
3. MATERIAIS E MÉTODOS	09
4. DISCUSSÃO	10
4.1 Definição de Doenças Raras.....	10
4.2 Papel do SUS.....	10
4.3 Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras	13
4.4 Resolução da Diretoria Colegiada Nº 205 de 28 de dezembro de 2017	16
4.4.1 Da anuência de Ensaios Clínicos.....	17
4.4.2 Do registro do medicamento no país.....	19
4.4.3 Da Certificação de Boas Práticas de Fabricação.....	20
4.4.4 Reunião de Pré-submissão.....	21
4.5 Resolução da Diretoria Colegiada Nº 204 de 27 de dezembro de 2017	22
4.6 Leucemia Linfoblástica Aguda.....	23
4.6.1 Abordagem Terapêutica (CONITEC).....	24
4.6.2 Blinatumomabe.....	25
4.6.2.1 Acesso no Brasil.....	26
4.7 Medicamentos destinados a Doenças Raras disponíveis no mercado brasileiro.....	26
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS	32

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a elaboração deste trabalho, e em toda a minha trajetória ao longo do curso de Farmácia e Bioquímica na Universidade de São Paulo.

A professora Cristina Northfleet de Albuquerque, que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho, e também por ter servido como modelo de professora e profissional da área, inspirando tantos alunos desde o primeiro dia do ano letivo de cada um, sendo a primeira docente que temos contato em sala de aula na graduação.

Aos meus amigos e colegas, com quem compartilhei diversas experiências ao longo da graduação e desenvolvi enorme apreço, sendo pessoas que levarei comigo para o resto da minha vida pessoal e, com certeza na profissional, que possivelmente trará diversos reencontros.

A minha família pelo apoio incondicional durante toda a graduação e processo de elaboração deste trabalho. Em especial para a minha mãe, Zileide Cantuara, cujo suporte foi essencial para que eu pudesse ingressar neste curso na tão sonhada USP.

MUITO OBRIGADO!

ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

OMS - Organização Mundial da Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

DR - Doenças Raras

Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

MS – Ministério da Saúde

DDCM – Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de referência em Doenças Raras	11
Tabela 2. Medicamentos Biológicos disponíveis no Mercado Brasileiro	26
Tabela 3. Medicamentos Novos disponíveis no Mercado Brasileiro	27

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Checklist ANVISA de Submissão de DDCM para Medicamentos Biológicos	18
Figura 2. Checklist ANVISA de Submissão de dossiê de registro para Medicamentos Biológicos	20
Figura 3. Linha do Tempo de Reuniões de Pré-Submissão.	22
Figura 4. Imagem microscópica de linfoblastos cancerosos.	24
Figura 5. Mecanismo de ação do blinatumomabe	25

RESUMO

MARCOLINO, B. C. **DOENÇAS RARAS - ASPECTOS REGULATÓRIOS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**. 34 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica Faculdade de Ciências Farmacêuticas Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Doenças; raras; ANVISA

INTRODUÇÃO: O conceito de Doença Rara (DR), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas. Na União Europeia, por exemplo, estima-se que 24 a 36 milhões de pessoas têm doenças raras. No Brasil há aproximadamente 13 milhões de pessoas com doenças raras, segundo pesquisa da Interfarma ^[1]. **OBJETIVO:** Apresentar os principais aspectos da legislação brasileira que abrange Doenças Raras, tanto no âmbito do Ministério da Saúde, quanto no âmbito ANVISA; Abordar questões relativas ao manejo de pacientes acometidos por Doenças Raras no Sistema de Saúde Público no Brasil; e Levantar as alternativas terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para tratamento de Doenças Raras. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Como estratégia de pesquisa, utilizou-se artigos publicados nos últimos 10 (dez) anos em língua inglesa ou em português - dados científicos como PubMed, Embase e Scielo. Foi utilizado o sistema i-Helps da Optionline para levantamento das legislações brasileiras vigentes que abordam o tema de Doenças Raras. Adicionalmente, foram utilizados conteúdos disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde e Food and Drug Administration (FDA). **DISCUSSÃO:** Em janeiro de 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras visando reduzir a morbimortalidade e as manifestações secundárias e melhorar a qualidade de vida das pessoas com DR promovendo a prevenção e detecção precoce, possibilitando oportunidades de tratamento, diminuindo a incapacidade e promovendo cuidados paliativos ^[2]. A RDC 205/2017 é a norma que foi publicada pela ANVISA que estabelece os critérios para registro de novos medicamentos e anuência de ensaios clínicos envolvendo medicamentos destinados a tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras ^[15]. **CONCLUSÃO:** A tendência é cada vez mais o surgimento de políticas públicas e de instrumentos regulatórios de avaliação pela ANVISA de dossiês de registro, para que seja possível acompanhar o ritmo do desenvolvimento de novas tecnologias

pelas grandes multinacionais farmacêuticas e, possivelmente, a disponibilização de terapias cada vez mais seguras e eficazes para a população, sem descriminalizar a incidência da doença.

ABSTRACT

Keywords: Diseases; rare; ANVISA

INTRODUCTION: The concept of Rare Disease (RD), according to the World Health Organization (WHO), is a disease that affects up to 65 people per 100,000 individuals, that is, 1.3 per 2,000 people. In the European Union, for example, an estimated 24 to 36 million people have rare diseases. In Brazil there are approximately 13 million people with rare diseases, according to a survey by Interfarma ^[1]. **OBJECTIVE:** To present the main aspects of Brazilian legislation covering Rare Diseases, both within the scope of the Ministry of Health and within the scope of ANVISA; Addressing issues related to the management of patients affected by Rare Diseases in the Public Health System in Brazil; and Survey the therapeutic alternatives available in the Brazilian market for the treatment of Rare Diseases. **MATERIALS AND METHODS:** As a research strategy, articles published in the last 10 (ten) years in English or Portuguese were used - scientific data such as PubMed, Embase and Scielo. Optionline's i-Helps system was used to survey the current Brazilian legislation that addresses the topic of Rare Diseases. Additionally, content provided by the World Health Organization (WHO), National Health Surveillance Agency (ANVISA), Ministry of Health and Food and Drug Administration (FDA) was used. **DISCUSSION:** In January 2014, the Ministry of Health instituted the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases, aiming to reduce morbidity and mortality and secondary manifestations and improve the quality of life of people with RD, promoting prevention and early detection, enabling opportunities treatment, reducing disability and promoting palliative care ^[2]. RDC 205/2017 is the standard that was published by ANVISA that establishes the criteria for registering new drugs and consenting to clinical trials involving drugs intended for the treatment, diagnosis or prevention of rare diseases ^[15]. **CONCLUSION:** The trend is increasing the emergence of public policies and regulatory instruments for evaluating registration dossiers by ANVISA, so that it is possible to keep up with the pace of development of new technologies by large pharmaceutical multinationals and, possibly, the availability of increasingly safe and effective therapies for the population, without decriminalizing the incidence of the disease.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente tem-se notado uma grande movimentação no mercado farmacêutico internacional e brasileiro para o investimento em pesquisa e desenvolvimento de novas terapias para tratamento de Doenças Raras.

No Brasil, existem diversas problemáticas quanto ao acesso para as terapias para estes tipos de doenças e da disponibilização de alternativas terapêuticas, visto que a atual legislação que contempla certa “facilidade” na introdução destas alternativas, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 205, de 28 de dezembro 2017, trata apenas da priorização de registro para Novos Medicamentos, que chegam ao país protegidos por patentes, o que impossibilita a utilização do recurso de celeridade de análise por parte da ANVISA para medicamentos genéricos inéditos ou similares, que acabariam por impulsionar a disponibilização de tais medicamentos para a população alvo.

O conceito de Doença Rara (DR), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas. Na União Europeia, por exemplo, estima-se que 24 a 36 milhões de pessoas têm doenças raras. No Brasil há aproximadamente 13 milhões de pessoas com doenças raras, segundo pesquisa da Interfarma ^[1].

Embora cada doença rara individualmente afete um pequeno número de pessoas, coletivamente, as 6.000 a 8.000 doenças raras (80% delas com causa genética) afetam cerca de 8% da população mundial. A investigação sobre a história natural e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às doenças raras, bem como os ensaios clínicos com novos medicamentos, são importantes e necessários para desenvolver novas estratégias para o tratamento destas doenças ^[2]. Algumas dessas doenças se manifestam a partir de infecções bacterianas ou causas virais, alérgicas e ambientais, ou são degenerativas e proliferativas ^[2].

Geralmente, as doenças raras são crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e também levar à morte, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. Além disso, muitas delas não possuem cura, de modo que o tratamento consiste em acompanhamento clínico, fisioterápico, fonoaudiológico, psicoterápico, entre outros, com o objetivo de aliviar os sintomas ou retardar seu aparecimento ^[3].

Segundo o Ministério da Saúde, atualmente existem no Brasil cerca de 240 serviços que oferecem ações de assistência e diagnóstico. No entanto, por se tratarem de doenças raras, muitas vezes elas são diagnosticadas tardiamente. Além disso, os pacientes geralmente encontram dificuldades no acesso ao tratamento ^[3].

Segundo informações disponibilizadas na página do Ministério da Saúde, o atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Básica, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade ^[3].

O custeio dos procedimentos para fins de diagnósticos em doenças raras é efetuado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e é repassado aos Estados, Distrito Federal e Municípios a partir da publicação da portaria de habilitação dos Serviços e/ou Serviços e produção dos respectivos procedimentos no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) ^[3].

Assim como o Ministério da Saúde, os gestores estaduais e municipais podem empregar recursos próprios na oferta de assistência e cuidado. Atualmente, o Ministério da Saúde conta com 17 estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras, distribuídos em diversas unidades federativas do Brasil ^[3].

Neste trabalho serão destacados os principais pontos da tratativa de Doenças Raras no Brasil, desde o âmbito das legislações até as alternativas terapêuticas presentes no mercado e as questões de saúde pública e acesso relacionadas.

2. OBJETIVOS

Este trabalho foi elaborado com os seguintes objetivos:

- Apresentar os principais aspectos da legislação brasileira que abrange Doenças Raras, tanto no âmbito do Ministério da Saúde, quanto no âmbito ANVISA;
- Abordar questões relativas ao manejo de pacientes acometidos por Doenças Raras no Sistema de Saúde Público no Brasil; e
- Levantar as alternativas terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para tratamento de Doenças Raras.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Como estratégia de pesquisa, utilizou-se artigos publicados nos últimos 10 (dez) anos em língua inglesa ou em português - dados científicos como PubMed, Embase e Scielo.

Foi utilizado o sistema i-Helps da Optionline para levantamento das legislações brasileiras vigentes que abordam o tema de Doenças Raras.

Adicionalmente, foram utilizados conteúdos disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde e Food and Drug Administration (FDA).

4. DISCUSSÃO

4.1 Definição de Doenças Raras

Segundo o Inciso I do Art. 2º da RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, que dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos, Doença Rara é aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica.

As doenças genéticas raras podem provocar um grande impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas e de suas famílias que se deparam com a falta de informação sobre a doença, estigma e preconceito, e com a demanda de cuidado que muitas vezes leva a que um dos pais deixe de trabalhar para se dedicar exclusivamente ao filho(a) doente. ^[4]

4.2 Papel do SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado em 1988 no Brasil e, desde então, passou por muitos desenvolvimentos com o objetivo de fornecer acesso equitativo à atenção integral à saúde preventiva e curativa, por meio da gestão e prestação de serviços descentralizada regional. O objetivo também é promover a participação da comunidade em todos os níveis administrativos e deliberativos ^[5].

A ampliação e qualificação da Atenção Primária à Saúde (APS) é vista como política fundamental para estruturar e fortalecer o SUS e vem sendo apoiada pelo Ministério da Saúde nos últimos 20 anos. Diversas estratégias financeiras e organizacionais têm sido utilizadas para enfrentar esse desafio, com destaque para a Estratégia Saúde da Família (ESF). A ESF consolida um modelo de atenção primária comunitária, executado por uma equipe de enfermeiros, clínicos gerais e agentes comunitários de saúde. Inclui atenção integral, competência cultural e responsabilidade social, com foco na atenção à saúde local da família e da comunidade ^[2].

Em janeiro de 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras ^[2]. Esta política visa reduzir a morbimortalidade e as

manifestações secundárias e melhorar a qualidade de vida das pessoas com DR promovendo a prevenção e detecção precoce, possibilitando oportunidades de tratamento, diminuindo a incapacidade e promovendo cuidados paliativos. A organização do atendimento às pessoas com DR no Brasil está estruturada em dois eixos principais: DR de origem genética, incluindo anomalias congênitas e distúrbios de início tardio, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo ^[2]; e DR de origem não genética, incluindo doenças infecciosas, doenças inflamatórias e autoimunes ^[6]. Assim, foram criados os Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras e os Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR) e uma lista de testes genéticos foi incorporada ao SUS ^[2].

Tabela 1: Estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de referência em Doenças Raras

UF	MUNICÍPIO	ESTABELECIMENTO
DF	DISTRITO FEDERAL	HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA
GO	ANÁPOLIS	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS
PE	RECIFE	ASSOCIAÇÃO DE ASSISTÊNCIA À CRIANÇA DEFICIENTE
PR	CURITIBA	HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE DE CURITIBA
RJ	RIO DE JANEIRO	IFF
RS	PORTO ALEGRE	HC POA
SP	SANTO ANDRÉ	AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADE DA FACULDADE DE MEDICINA ABC

BA	SALVADOR	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS EXCEPCIONAIS
BA	SALVADOR	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS – HUPES
CE	FORTALEZA	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
CE	FORTALEZA	HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN
ES	VITÓRIA	HOSPITAL SANTA CASA DE VITÓRIA
DF	BRASILIA	HMIB
MG	BELO HORIZONTE	HOSP INFANTIL JOÃO PAULO II
SC	FLORIANÓPOLIS	HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMAO
SP	CAMPINAS	HC DA UNICAMP
SP	RIBEIRÃO PRETO	HC DE RIBEIRAO PRETO

Fonte: Ministério da Saúde, 2020.

Várias dessas instituições possuem infraestrutura laboratorial e também podem oferecer exames citogenéticos e técnicas de biologia molecular (Horovitz et al. 2013).

No entanto, há carência de especialistas para organizar o atendimento especializado, por um lado, enquanto, por outro, os profissionais da atenção básica não são suficientemente

capacitados para lidar com situações clínicas envolvendo doenças genéticas raras. Os profissionais da atenção primária precisam se tornar “geneticamente alfabetizados” para lidar com essa questão. Isso é particularmente importante tendo em vista que a inclusão da genética na atenção primária à saúde, e particularmente na Estratégia Saúde da Família, é uma das principais estratégias vinculadas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS ^[8].

O itinerário percorrido até a descoberta do diagnóstico não raramente é composto por consultas e exames da rede particular, até que os pacientes consigam acessar o serviço de genética no SUS, fato que desencadeia uma série de custos extras para uma população que de modo geral é de baixa renda. É comum os pacientes recorrerem à rede privada para ter acesso aos especialistas e a exames diagnósticos cujo acesso pelo SUS é difícil ou demorado. Esta dificuldade permanece após a chegada ao serviço de genética para realização de exames complementares e diagnósticos ^[11].

4.3 Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

O Brasil adota a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que organiza desde 2014 a rede de atendimento para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza atendimentos para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de pessoas com doenças raras, além de tratamento dos sintomas ^[3].

Todo esse cuidado é feito por meio de avaliações individualizadas das equipes multidisciplinares nos diversos serviços de saúde do país, como unidades de atenção básica, hospitais universitários, centros especializados de reabilitação e atenção domiciliar. Desde a criação da política, em 2014, o SUS incorporou 19 exames de diagnóstico, além de organizar a rede de assistência ^[3].

Em 30 de janeiro de 2014 foi publicada pelo Ministério da Saúde a Portaria n.º 199, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Esta norma foi revogada pelas Portarias n.º 02 e 06 de 28 de setembro de 2017, que consolidaram respectivamente as diretrizes e o financiamento sobre as Políticas Nacionais de Saúde do SUS.

Dentro da Portaria n.º 02/2017 é trazido o **ANEXO XXXVIII - Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, onde são descritos todos os Artigos e

Capítulos sobre o papel e as competências do Ministério da Saúde no que tange políticas em saúde pública para pessoas com DR. Dentre eles, o **Art. 5º**, que traz os objetivos da Política:

“Art. 5º São objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras:

I - Garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade;

II - Estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS;

III - proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS);

IV - Ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;

V - Garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; e

VI - Qualificar a atenção às pessoas com doenças raras.”

Em relação às responsabilidades da Política, temos:

“Art. 8º São responsabilidades comuns do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios em seu âmbito de atuação

I - Garantir que todos os serviços de saúde que prestam atendimento às pessoas com doenças raras possuam infraestrutura adequada, recursos humanos capacitados e qualificados, recursos materiais, equipamentos e insumos suficientes, de maneira a garantir o cuidado necessário;

II - Garantir o financiamento tripartite para o cuidado integral das pessoas com doenças raras, de acordo com suas responsabilidades e pactuações;

III - Garantir a formação e a qualificação dos profissionais e dos trabalhadores de saúde de acordo com as diretrizes da Política de Educação Permanente em Saúde (PNEPS);

IV - Definir critérios técnicos para o funcionamento dos serviços que atuam no escopo das doenças raras nos diversos níveis de atenção, bem como os mecanismos para seu monitoramento e avaliação;

V - Garantir o compartilhamento das informações na RAS e entre as esferas de gestão;

VI - Adotar mecanismos de monitoramento, avaliação e auditoria, com vistas à melhoria da qualidade das ações e dos serviços ofertados, considerando as especificidades dos serviços de saúde e suas responsabilidades;

VII - Promover o intercâmbio de experiências e estimular o desenvolvimento de estudos e de pesquisas que busquem o aperfeiçoamento, a inovação de tecnologias e a disseminação de conhecimentos voltados à promoção da saúde, à prevenção, ao cuidado e à reabilitação/habilitação das pessoas com doenças raras;

VIII - Estimular a participação popular e o controle social visando à contribuição na elaboração de estratégias e no controle da execução da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras;

IX - Contribuir para o desenvolvimento de processos e métodos de coleta, análise e produção de informações, aperfeiçoando permanentemente a confiabilidade dos dados e a capilarização das informações, na perspectiva de usá-las para alinhar estratégias de aprimoramento da gestão, disseminação das informações e planejamento em saúde; e

X - Monitorar e avaliar o desempenho e qualidade das ações e serviços de prevenção e de controle das doenças raras no país no âmbito do SUS, bem como auditar, quando pertinente.

Através deste artigo, é possível entender que compete ao Estado todas as responsabilidades relativas ao amparo de pessoas acometidas por DR, tanto quanto a qualificação de profissionais capacitados para atender devidamente as demandas provenientes destes pacientes.”

4.4 Resolução da Diretoria Colegiada 205 de 28 de dezembro de 2017

A RDC 205/2017 é a norma que foi publicada pela ANVISA que estabelece os critérios para registro de novos medicamentos e anuência de ensaios clínicos envolvendo medicamentos destinados a tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras ^[15]. A norma foi publicada no final do ano de 2017, e teve o intuito de proporcionar maior celeridade na análise dos dossiês de registro submetidos pelas empresas interessadas.

Antes da publicação desta, não havia nenhuma outra que abordava especificamente o tema, trazendo informações no que tange a anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas, fabricação e registro de novos medicamentos para doenças raras. Alguns requisitos foram flexibilizados sem, no entanto, comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos. ^[15]

Passou a ser admitida, por exemplo, a apresentação de complementação de dados e provas adicionais após a concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a ANVISA e a empresa solicitante do registro. ^[15] Desta forma, por mais que seja possível agilizar diversas etapas do processo no que tange a análise da documentação técnica de registro, todo o plano de submissão e manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto será de responsabilidade da empresa solicitante e deverá ser apresentado durante a reunião de proposta do medicamento à Agência, para que toda a estratégia seja alinhada.

Também é permitida, para medicamentos importados, a supressão da realização de controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado pelo fabricante do medicamento e que seja apresentada comprovação da manutenção de condições adequadas durante o transporte do medicamento. ^[14]

Como a grande maioria dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras são desenvolvidos sob forma farmacêutica injetável, o cuidado na manutenção da temperatura de estabilidade deve ser redobrado (geralmente estipulado entre os limites de 2 a 8°C), principalmente durante o transporte. Quaisquer possibilidades de excursão de temperatura devem ser mapeadas e monitoradas, e tal processo é de total responsabilidade da empresa responsável pelo registro do produto. Sendo assim, a rota de transporte deve ser muito bem descrita e detalhada, utilizando os acondicionamentos de cadeia fria necessários.

4.4.1 Da anuência de Ensaio Clínicos

De acordo com o Art. 7º da norma, abaixo:

“Art. 7º As petições de anuência de ensaios clínicos e de registro de novo medicamento referentes a medicamento para doença rara devem estar acrescidas da seguinte documentação:

- I - descrição da doença rara para a qual o medicamento será indicado;
- II - relevância do medicamento para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença;
- III - dados mundiais e nacionais sobre a prevalência e a incidência da doença rara para a qual o medicamento será indicado; e
- IV - documento comprobatório de designação de medicamento para doença rara por outra autoridade reguladora, quando disponível.”

Tanto para a solicitação de registro, quanto para a solicitação de anuência de ensaios clínicos no Brasil, a empresa deverá elaborar um pacote de documentação contendo informações clínicas relevantes sobre o mecanismo de ação do medicamento, ao passo em que utiliza dados sobre a prevalência e a incidência da doença para embasar a eficácia e a segurança da utilização do produto na terapia. Quanto maior o volume de informações presentes, menores serão as chances de a Agência emitir exigências durante a análise do dossiê de registro ou do pedido de anuência de ensaios clínicos, o que impacta na redução dos prazos finais de aprovação da solicitação.

No caso de pedido de anuência para realização de ensaios clínicos, tal documentação deverá ser apresentada adicionalmente aos documentos já previstos em checklist do assunto de submissão pertinente ao caso. O mesmo se aplica ao pedido de registro de medicamento, porém diferente da anuência de ensaios, existe apenas um único assunto possível para o registro, sendo ele o “**Assunto: 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo**”, pois a RDC em questão trata apenas de priorização para medicamentos novos no país, podendo variar apenas para medicamentos Biológicos e Fitoterápicos, os quais apresentam assuntos específicos de registro.

O pedido de anuência de ensaio clínico é feito com base no tipo de medicamento (ex: Sintéticos, biológicos e fitoterápicos). Segue abaixo um exemplo de checklist de documentação solicitada pela ANVISA para anuência do pedido de ensaios clínicos para medicamentos biológicos:

Imagem 1: Checklist ANVISA de Submissão de DDCM para Medicamentos Biológicos

Ministério da Saúde	
Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br	Consulta de Assuntos
Documentos de Instrução	
Área: Medicamento	
Assunto: 10754 - ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Produtos Biológicos	
Relação de Documentos de Instrução	
1 - Formulário de petição para anuência em processo do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) 2 - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica 3 - Plano de desenvolvimento do medicamento 4 - Brochura do investigador 5 - Resumo dos aspectos de segurança, se aplicável 6 - Informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do medicamento experimental do mercado, se aplicável 7 - Descrição do IFA (Dossiê do medicamento experimental) 8 - Descrição do Medicamento Experimental (Dossiê do medicamento experimental) 9 - Descrição do placebo ou medicamento comparador modificado, se aplicável (Dossiê do medicamento experimental) 10 - Documento referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET) (Dossiê do medicamento experimental) 11 - Modelo do rótulo do(s) produto(s) sob investigação (Dossiê do medicamento experimental) 12 - Análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos (Dossiê do medicamento experimental) 13 - Análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável 14 - Autorização do detentor inicial do DDCM para utilização de informações de seu dossiê, se aplicável (Dossiê do medicamento experimental) 15 - Informação a respeito do número do processo de registro do medicamento experimental, se aplicável (Dossiê do medicamento experimental) 16 - CD-ROM contendo a respectiva documentação. O documento eletrônico deve permitir busca textual	
 Consulte sempre a legislação pertinente para maiores esclarecimentos quanto à documentação. O processo a ser protocolado na ANVISA, deverá possuir, além dos documentos impressos no Peticionamento Eletrônico, os demais Documentos de Instrução constantes na legislação vigente e relacionados acima.	
Nova Consulta Voltar	

Imagem extraída da página de Consulta de Assuntos de Peticionamento da ANVISA. 2022.

Os documentos listados pelo Art. 7º da RDC 205/2017 deverão ser apresentados adicionalmente aos documentos listados na imagem acima.

De acordo com a RDC nº 09/2015 da ANVISA, o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto. ^[9]

Os Dossiês Específicos para cada Ensaio Clínico devem ser submetidos como petições primárias e, portanto, possuirão número de processo, com assuntos específicos para cada ensaio clínico que se deseja realizar no Brasil e que ainda não foram submetidos à Anvisa. ^[9]

4.4.2 Do registro do medicamento no país

Segundo o Art. 14º da norma, “A solicitação de registro de novo medicamento para doença rara deve ser realizada conforme legislação específica para cada categoria regulatória, acrescida da documentação descrita no art. 7º.”

No entanto, apesar do trecho acima indicar “cada categoria regulatória”, entende-se que são excluídas as categorias de genéricos e similares, visto que o próprio caput da norma indica que a mesma é elegível em situações de “novos medicamentos”. Além do mais, não é necessário a realização de estudos clínicos para tais categorias, e a apresentação de DDCM é um requerimento definido pela RDC 205/2017.

Segue abaixo exemplo do checklist ANVISA para registro de medicamentos biológicos, tendo como principal fundamentação legal a RDC 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências:

Imagem 2: Checklist ANVISA de Submissão de dossiê de registro para Medicamentos Biológicos

Ministério da Saúde	
Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br	Consulta de Assuntos
Documentos de Instrução	
Área: Medicamento	
Assunto: 1529 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto	
Relação de Documentos de Instrução	
1 - Formulários de petição de registro - FP1 e FP2 devidamente preenchidos 2 - Via original do comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (GRU) 3 - Cópia de Licença de funcionamento da empresa ou alvará sanitário atualizado 4 - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica - CRT 5 - Comprovante do Registro do País de Fabricação do Produto Biológico Terminado acompanhado de sua tradução juramentada 6 - Bulas do país de origem aprovadas pelas autoridades do país de origem e sua tradução juramentada 7 - Histórico da situação de registro em outros países, quando for o caso 8 - Código de barra (GTIN) para todas as apresentações 9 - Relatório de Farmacovigilância atualizado, quando aplicável 10 - 1(um) CD-ROM com a mesma informação documentada gravada em linguagem eletrônica tipo texto 11 - Documento indicando nome e endereço do fabricante: do princípio ativo; do produto biológico a granel; do produto biológico em sua embalagem primária; do produto biológico terminado. 12 - Documento indicando nome e endereço do emissor do Certificado de Liberação dos lotes de Produto Biológico Terminado 13 - Cópia do documento normativo internacional, nacional ou interno da empresa que determina as especificações do produto biológico terminado 14 - Relatório Técnico do Produto 15 - Modelos de rótulos, bula e embalagens, em duas vias 16 - Relatório de Experimentação Terapêutica 17 - Documento comprobatório do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação expedido pela Autoridade Sanitária do País de fabricação do produto biológico a granel ou do Produto Biológico em sua embalagem primária ou do Produto Biológico terminado. 18 - Documento comprobatório do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação expedido pela Autoridade Sanitária do país de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s), no caso de países que emitam este certificado 19 - Comprovante de comercialização no país de fabricação 20 - Documentação de produção e controle de qualidade de 03 lotes consecutivos do princípio ativo 21 - Documentação de produção e controle de qualidade de 03 lotes consecutivos do produto biológico terminado 22 - Informação sobre o local onde serão realizados os testes de qualidade 23 - Declaração do fabricante de que o derivado de origem ruminante utilizado no processo de produção cumpre com a Legislação vigente relacionada à utilização de derivados de origem ruminante (ou justificativa da isenção deste documento) 24 - NO CASO DE LOCAIS ALTERNATIVOS DE FABRICAÇÃO: Documentação referente a produção e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado, e pelo menos 1 (um) lote no caso de princípio ativo, proveniente de cada local de fabricação 25 - NO CASO DE PRODUTOS HEMODERIVADOS: Documentação completa e atualizada do Plasma Master File, de acordo com os itens 15, 16 e 17 do Capítulo II dos Aspectos Gerais da RDC nº 315/2005 26 - NO CASO DE PRODUTOS QUE CONTENHAM HEMODERIVADOS EM SUA FORMULAÇÃO: Comprovante de Registro no Brasil do produto hemoderivado ou apresentar documentação completa e atualizada do Plasma Master File 27 - Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa ou cópia da publicação no D.O.U. 28 - Cópia do Certificado de Boas Práticas (BPF) válido expedido pela Anvisa, ou cópia do protocolo de solicitação de renovação de pedido para este fim no caso de produtos fabricados no Brasil ou Importados.	

Imagem extraída da página de Consulta de Assuntos de Peticionamento da ANVISA. 2022.

Assim como já destacado, o pedido de priorização de análise para registro para medicamento destinado ao tratamento de doenças raras, no caso de um medicamento biológico novo, deverá ter a documentação acima acrescida dos documentos citados no Art. 7º da RDC 205/2017 no momento da submissão do registro.

4.4.3 Da certificação de Boas práticas de Fabricação

A solicitação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação deverá ser realizada atendendo as a legislação específica referente aos procedimentos para concessão da

certificação. O prazo para a publicação de um parecer final pela ANVISA após protocolo é de até 120 dias.

O pedido de CBPF não é afetado pela RDC 205/2017, a não ser que haja algum alinhamento entre a empresa solicitante e a ANVISA no momento da reunião pré-submissão do dossiê de registro para medicamento destinado ao tratamento de doenças raras.

O pedido da certificação é de acordo com a linha de fabricação do medicamento, que está diretamente relacionada à sua forma farmacêutica praticada. Sendo assim, a certificação se dá, por exemplo, para a linha de sólidos não estéreis no caso de comprimidos e cápsulas, líquidos estéreis no caso de soluções injetáveis, dentre outros.

4.4.4 Reunião de pré-submissão

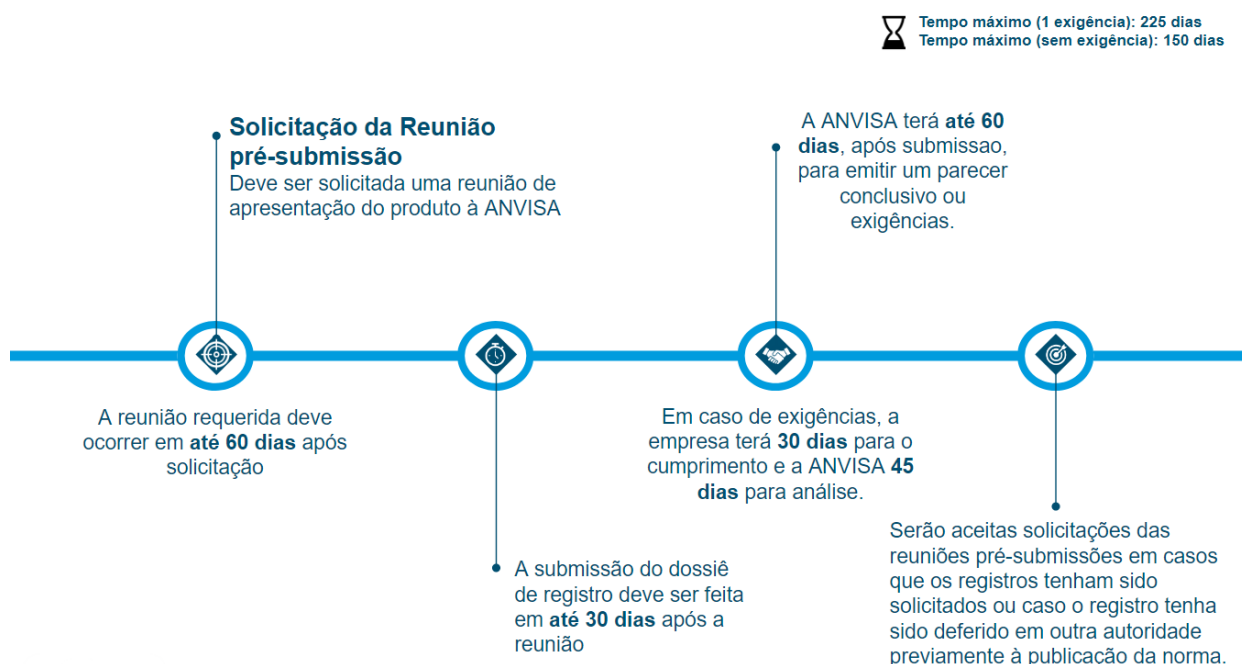
A empresa interessada em registrar um medicamento nos termos da RDC 205/2017 deverá, obrigatoriamente, solicitar o agendamento de uma reunião pré-submissão com a ANVISA para apresentar o produto alvo do registro. A reunião deverá ocorrer em até 60 dias após solicitação.

Conforme alinhamentos estabelecidos em reunião, a empresa deverá peticionar o pedido de registro do medicamento a, de acordo com a categoria regulatória, em até 30 dias após a reunião.

A ANVISA deverá publicar parecer conclusivo (deferimento ou indeferimento) ou emitir exigências em até 60 dias após a submissão inicial. Em caso do recebimento de exigências, a empresa terá 30 dias para cumprimento, e a ANVISA terá 45 dias para análise dos cumprimentos. Não há limite estipulado de quantas exigências a ANVISA pode emitir, podendo estender o prazo de aprovação conforme tais demandas.

Abaixo segue imagem ilustrando uma linha do tempo para o fluxo de reunião de pré-submissão:

Figura 3: Linha do Tempo de Reuniões de Pré-Submissão.



Todas as condições previstas na norma, tal como termo de compromisso entre a ANVISA e a empresa solicitante do registro para apresentação de provas clínicas adicionais, devem ser seguidos, sob pena de indeferimento ou cancelamento do registro.

4.5 Resolução da Diretoria Colegiada Nº 204 de 27 de dezembro de 2017

A RDC 204/2017 da ANVISA, foi publicada no mesmo período de tempo da RDC 205/2017, e a norma em questão dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, **pós-registro** e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos, sendo aplicável para as demais categorias de priorização. Porém, o ponto importante desta resolução para o tema em questão entra na parte de pós-registros, os quais podem ser priorizados para medicamentos destinados a tratamento de doenças raras sob sua fundamentação legal, conforme trazido no parágrafo I de seu Art. 4º, conforme segue:

“Art. 4º Serão classificadas como prioritárias as petições de alteração pós-registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - Nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados a doenças negligenciadas, **raras**, emergentes, reemergentes, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança ou eficácia;”

A comprovação mencionada no parágrafo acima deverá ser apresentada em forma de documento adicional ao checklist ANVISA para o pós-registro solicitado, a depender do código de assunto.

O universo de pós-registros é muito amplo, podendo ser referente a quaisquer mudanças relacionadas ao produto, sendo processuais (Ex: substituição ou inclusão de equipamentos na linha de produção), analíticas (Ex: inclusão ou exclusão de métodos na especificação do produto final ou do insumo farmacêutico ativo) e outras. Tais solicitações de alteração, a depender do assunto de submissão, estão sob fundamentação legal da RDC N° 73/2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios **ativos sintéticos e semissintéticos** e dá outras providências. Para medicamentos biológicos temos a RDC N° 413/2020, que dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de **produtos biológicos**.

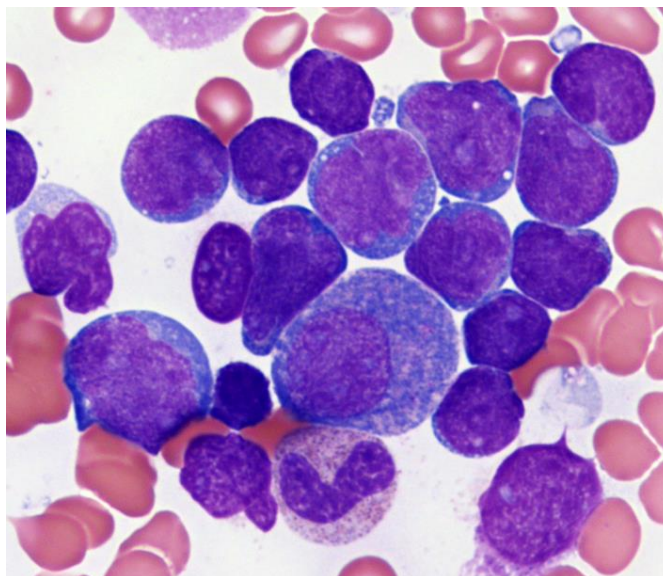
4.6 Leucemia Linfoblástica Aguda

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a segunda leucemia aguda mais comum em adultos, com incidência de mais de 6.500 casos por ano somente nos Estados Unidos. A marca registrada da LLA são anormalidades cromossômicas e alterações genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células precursoras linfóides. Em adultos, 75% dos casos se desenvolvem a partir de precursores da linhagem de células B, com o restante dos casos consistindo de precursores de células T malignas. ^[19]

A causa pode ser proveniente de alguns fatores de risco, mas não se pode afirmar com certeza que pessoas que se encaixam neles vão desenvolver a leucemia:

- **Exposição a produtos químicos**, como o benzeno, presente em cigarros, colas, produtos de limpeza e outros materiais;
- **Exposição a radiações**, como a presença em acidentes de reatores nucleares;
- Infecção pelo vírus HTLV-1;
- **Síndromes hereditárias**, como a síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, síndrome de Li-Fraumeni e neurofibromatose;
- **Gêmeo idêntico com leucemia linfoblástica aguda**, com risco de desenvolver a doença no primeiro ano de vida, pois as células de leucemia são passadas de um feto para o outro quando ainda estão no útero. ^[18]

Figura 4: Imagem microscópica de linfoblastos cancerosos.



Extraído de artigo: Karen M. Chisholm Acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. 2017.

Os esfregaços do aspirado de medula óssea revelam blastos aumentados, de tamanho pequeno a médio, com altas proporções núcleo-citoplasma, núcleos redondos a irregulares, cromatina lisa e citoplasma agranular basofílico escasso. Algumas células mieloides em maturação de fundo também estão presentes neste caso.

4.6.1 Abordagem Terapêutica (CONITEC)

É recomendado o uso do imatinibe concomitante à quimioterapia como tratamento de primeira linha em crianças e adolescentes diagnosticadas com LLA Ph⁺. ^[17]

Com a hipótese de que o ITQ (Inibidor de Tirosina-Quinase) de segunda geração dasatinibe pudesse melhorar ainda mais o prognóstico da LLA Ph⁺, o Children Oncology Group (COG) estudou a associação do dasatinibe com quimioterapia intensa em primeira linha de tratamento, de formas intermitente ou contínua. ^[17]

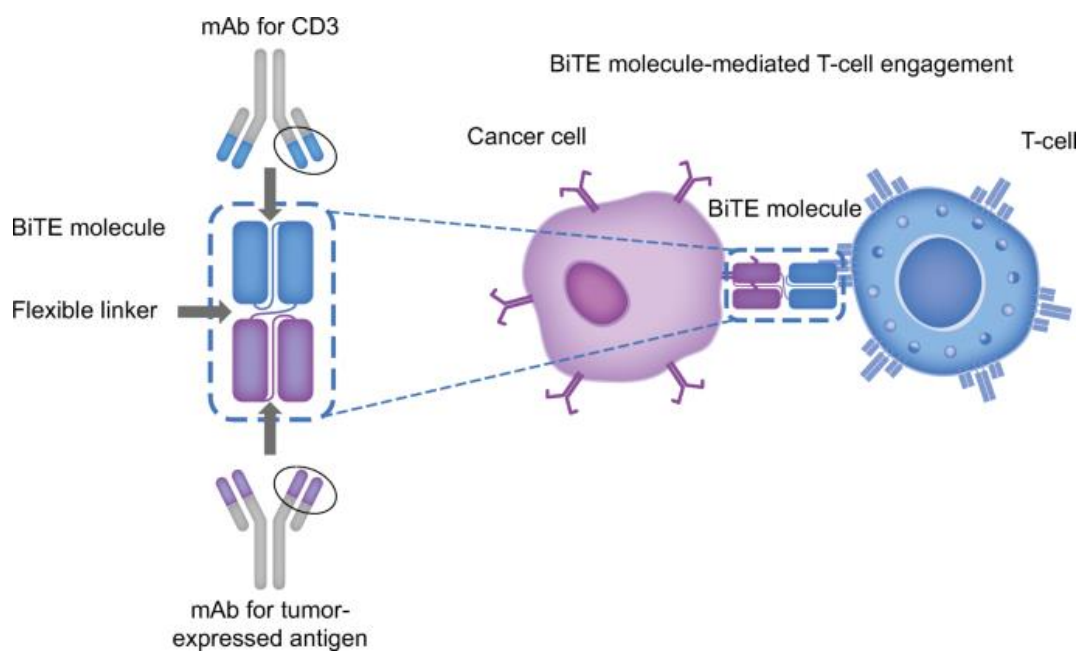
Em parte dos pacientes recaídos, a ausência de mutações no BCR-ABL1 mostra que vias alternativas também são importantes na leucemogênese da LLA Ph⁺. Apesar de não haver consenso, alguns autores sugerem a pesquisa de mutações no BCR-ABL1 (se disponível)

quando houver perda da resposta molecular, recaída hematológica ou necessidade de substituir o imatinibe por toxicidade, com o intuito de guiar a próxima linha terapêutica. ^[17]

4.6.2 Blinatumumabe

O blinatumomabe é um anticorpo monoclonal biespecífico que permite que as células T CD3-positivas reconheçam e eliminem blastos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para CD19. Foi aprovado para uso em pacientes com LLA precursora de células B recidivante ou refratária com base em uma única ensaios de grupo que mostraram eficácia e efeitos tóxicos gerenciáveis. ^[21]

Figura 5: Mecanismo de ação do blinatumomabe



Extraída de “Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. 2020”.

O tratamento com blinatumomabe resultou em sobrevida global significativamente maior do que a quimioterapia entre pacientes adultos com LLA precursora de células B recidivante ou refratária. ^[21]

É uma das tecnologias mais atuais como alternativa terapêutica para o tratamento da doença, que tem trazido bons resultados nos estudos conduzidos pela empresa desenvolvedora (Amgen Inc.).

4.6.2.1 Acesso no Brasil

No Brasil, de acordo com a lista de Preços Máximos publicada pela CMED, versão de abril de 2022, o custo do medicamento na apresentação de 1 ampola com 38,5 mcg de pó liofilizado para solução varia de R\$ 10529,96 (ICMS 0%) a R\$ 13577,24 (ICMS 20%).

O blinatumomabe não consta na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS, porém é possível a aquisição do mesmo através de processo judicial pelo SUS, com a dispensa de licitação, de acordo com o item (m) do parágrafo IV do Art. 75 da Lei Nº 14.133 de 1 de abril de 2021 do Ministério da Saúde, que dispõe sobre Licitações e Contratos Administrativos:

“Art. 75. É dispensável a licitação:

IV - Para contratação que tenha por objeto:

m) aquisição de medicamentos destinados exclusivamente ao tratamento de doenças raras definidas pelo Ministério da Saúde.”

4.7 Medicamentos destinados a Doenças Raras disponíveis no mercado brasileiro

Atualmente encontram-se registrados diversos medicamentos no Brasil destinados aos mais variados tipos de doenças raras, sendo que o primeiro registro considerado com destinação a essa classificação de doença foi o Fabrazyme (betagalsidae) da Sanofi-Aventis, indicado para reposição enzimática de pacientes diagnosticados com a Doença de Fabry, registro datado de 2005.

Abaixo encontra-se a tabela indicando os 10 últimos medicamentos registrados no Brasil na categoria regulatória de “Produto Biológico”:

Tabela 2: Medicamentos Biológicos disponíveis no Mercado Brasileiro

Categoria	Empresa	Princípio Ativo	Produto	Ano de Publicação	Indicações
Produto Biológico	CHEMICALTECH	fator x de coagulação	Coagadex (fator X de coagulação)	2021	Indicado para o tratamento e profilaxia de episódios de hemorragia e para a gestão perioperatória em pacientes com deficiência hereditária de fator X de coagulação.

Produto biológico	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	moxetumomabe pasudotox	Lumoxiti	2020	Tratamento de pacientes adultos com leucemia de células pilosas (LCP), também conhecida como tricoleucemia, recidivada ou refratária que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas prévias, incluindo o tratamento com um análogo do nucleosídeo purina (PNA). Terapia de reposição enzimática para o tratamento de manifestações não neurológicas em pacientes com alfa-manosidose leve a moderada.
Produto biológico	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA	alfavelmanase	LAMZEDE	2020	Prevenção de crises vaso-oclusivas (CVOs) em pacientes com doença falciforme de 16 anos de idade ou mais.
Produto biológico	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A	crizanlizumabe	Adakveo	2020	Fator anti-hemofílico humano indicado para crianças e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para: - Tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia; - Tratamento perioperatório; - Profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia
Produto biológico	SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA.	alfaruriocetocog pegol	ADYNOVATE	2020	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com doença veno-oclusiva hepática (VOD) também conhecida como síndrome da obstrução sinusoidal (SOS), com disfunção renal ou pulmonar após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
Produto biológico	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	defibrotida	DEFITELIO	2019	Indicado como componente de uma terapêutica antineoplásica combinada para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em adultos.
Produto biológico	Laboratórios Bagó do Brasil S/A	ASPARAGINASE	Spectrila	2019	Prevenção de rotina de crises recorrentes de angioedema hereditário em pacientes com 12 anos de idade ou mais.
Produto biológico	SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA.	lanadelumabe	TAKHZYRO	2019	

Produto biológico	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	cimiplimabe	LIBTAYO	2019	Tratamento de pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas (CSCC) metastático ou pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas localmente avançado que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas. Monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, recidivada ou refratária, CD22 positivo. O tratamento de pacientes adultos com LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, positivo para cromossomo Filadélfia (Ph+) só é indicado após falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase.
Produto biológico	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	inotuzumabe ozogamicina	Besponsa	2019	

Dados extraídos de lista publicada pela ANVISA, 2021.

Abaixo encontra-se a tabela indicando os 10 últimos medicamentos registrados no Brasil na categoria regulatória de “Medicamento Novo”:

Tabela 3: Medicamentos Novos disponíveis no Mercado Brasileiro

Categoria	Empresa	Princípio Ativo	Produto	Ano de Publicação	Indicações
Medicamento Novo	ULTRAGENYX BRASIL	tri-heptanoína	Dojolvi	2021	Indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com distúrbios da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa cuja doença não é adequadamente controlada com os tratamentos atuais.

Medicamento Novo	sulfato de selumetinibe	sulfato de selumetinibe	KOSELUGO	2021	Indicado para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade, com neurofibromatose tipo 1 (NF1) que apresentem neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperáveis.
Medicamento Novo	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	tosilato de niraparibe	Zejula	2021	Indicado para: – terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV – FIGO) de alto grau. – terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau.
Medicamento Novo	PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	volanesorsena sódica	Waylivra	2021	Indicado como adjuvante da dieta em pacientes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite
Medicamento Novo	TEVA FARMACÊUTICA LTDA	deutetrabenazina	AUSTEDO	2021	Indicado para o tratamento de coreia associada à doença de Huntington em adultos
Medicamento Novo	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA	lumasirana sódica	Oxlumo	2021	Indicado para o tratamento da hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1)

Medicamento Novo	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.	dicloridrato de capmatinibe monidratado	TABRECTA	2021	Indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de omissão do éxon 14 de MET
Medicamento Novo	MERCK S/A	cloridrato de tepotinibe monidratado	TEPMETKO	2021	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado (CPNPC)
Medicamento Novo	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICO	zanubrutinibe	Brukina	2021	Indicado no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior
Medicamento Novo	Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasi	dicloridrato de trientina	WILLENTINE	2021	Indicado para o tratamento de pacientes com Doença de Wilson que são intolerantes à penicilamina.

Dados extraídos de lista publicada pela ANVISA, 2021.

5. CONCLUSÃO

Existem diversos âmbitos distintos para se abordar o tema de Doenças Raras, desde o científico ao legislativo e, quando se trata de acesso aos tratamentos disponíveis para as mais variadas doenças, sejam genéticas ou não, todos os tópicos se complementam para dar corpo a uma discussão de extrema relevância para a saúde pública acerca da visibilidade sobre as dificuldades enfrentadas pela população acometida por DRs.

No âmbito regulatório, pudemos notar que as Agências e Ministérios responsáveis tem se mobilizado de certa forma para propagar a necessidade da atenção básica a saúde para as doenças raras, por mais que o tema não seja amplamente divulgado. A tendência é cada vez mais o surgimento de políticas públicas e de instrumentos regulatórios de avaliação pela ANVISA de dossiês de registro, para que seja possível acompanhar o ritmo do desenvolvimento de novas tecnologias pelas grandes multinacionais farmacêuticas e, possivelmente, a disponibilização de terapias cada vez mais seguras e eficazes para a população, sem descriminalizar a incidência da doença.

O reflexo disso é o crescente interesse pelas empresas de registrarem novos produtos destinados a doenças raras no Brasil, trazendo uma grande lista de registros vigentes que é atualizada periodicamente pela ANVISA.

6. REFERÊNCIAS

- 1- PFIZER. Doenças Raras – Quais são e por que são chamadas dessa forma?. Página do Laboratório Pfizer, 2019. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/doencas-raras-quais-sao-e-porque-sao-chamadas-assim>
- 2- Giugliani, R., Vairo, F.P., Riegel, M. *et al.* Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in inborn errors of metabolism. *Orphanet J Rare Dis* 11, 76 (2016).
- 3- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças Raras. Página do MS, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras-1>
- 4- Luz GS, Silva MRS, Demontigny F. Necessidades prioritárias referidas pelas famílias de pessoas com doenças raras. *Texto & Contexto Enfermagem* 2016; 25(4):1-9.
- 5- VICTORIA, Cesar G. et al. Condições de saúde e inovações nas políticas de saúde no Brasil: o caminho a percorrer. *The Lancet*, p.90-102, 2011. *Saúde no Brasil* 6
- 6- Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade RV, Aguiar LR, de Carvalho JL, Costa FF. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today*. 2018;23:187–95.
- 7- Melo DG, de Paula PK, de Araujo Rodrigues S, da Silva de Avó LR, Germano CM, Demarzo MM. Genetics in primary health care and the National Policy on Comprehensive Care for People with Rare Diseases in Brazil: opportunities and challenges for professional education. *J Community Genet*. 2015;6(3):231-240.
- 8- Félix, T.M., de Oliveira, B.M., Artifon, M. *et al.* Epidemiology of rare diseases in Brazil: protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). *Orphanet J Rare Dis* 17, 84 (2022).
- 9- Manual para submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico. 3ª Edição. ANVISA, 2017.
- 10- BIGLIA, Luiza et al. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes?. *Ciênc. saúde coletiva* 26 (11), Brasil. Novembro, 2021.
- 11- Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019 Sep 26;24(10):3637-3650.

- 12- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30.
- 13- Viardot, A., Locatelli, F., Stieglmaier, J. *et al.* Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol* **99**, 2215–2229 (2020).
- 14- BRASIL. RDC 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece os critérios para registro de novos medicamentos e anuência de ensaios clínicos envolvendo medicamentos destinados a tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de dezembro de 2017.
- 15- BRASIL. RDC 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 de dezembro de 2017.
- 16- ANVISA. Doenças Raras – Informações Gerais. Página da ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/informacoes-gerais>
- 17- CONITEC. Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo philadelphia positivo de crianças e adolescentes com mesilato de imatinibe. Ministério da Saúde, Brasília, DF, dezembro, 2020.
- 18- PFIZER. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Página do Laboratório Pfizer, 2020. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias%20leucemia-linfoblastica-aguda-lla>
- 19- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30.
- 20- BRASIL. Portaria nº 02 de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 de setembro de 2017.
- 21- KANTARJIAN, H et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 376:836-847, 2017.

Breno Cantuara Marcolino

Breno Cantuara Marcolino
Aluno de Graduação da FCF – USP
9 de maio de 2022



**Prof.ª Dr.ª Cristina Northfleet de
Albuquerque**
Orientadora do Trabalho de Conclusão de
Curso
9 de maio de 2022